Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg in Erlangen
Direktor: Prof. Dr. N. Henning

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Pankreasdiagnostik

(Beeinflussung des Blutfermentspiegels durch Nahrungsaufnahme und durch Röntgenbestrahlung der Pankreasgegend) *)

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg 1963

vorgelegt von
BERNHARDE BERGENTHAL
aus Bad Ziegenhals

*) D 29

1963 № 96

Dekan: Professor Dr. A. Windorfer

Referent: Professor Dr. N. Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 5. März 1963

Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin 136, 582—588 (1963)

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg
in Erlangen (Direktor: Prof. Dr. N. Henning)

Untersuchungen über die Beeinflußbarkeit des Blutamylasespiegels

Tierexperimentelle Untersuchungen

Von

K. Heinkel und Bernharde Bergenthal*

Mit 3 Textabbildungen

(Eingegangen am 20. Juli 1962)

* D 29.

Die Bestimmung der Amylaseaktivität im Blut hat für die Diagnostik akuter Pankreaserkrankungen größte Bedeutung. Bei chronischen und subakuten Erkrankungen ist ihr Wert umstritten (HEINKEL). Die Ursache stärkerer Schwankungen der Amylasekonzentration im Blut und der Ausscheidung mit dem Urin ist noch ungeklärt. In der vorliegenden Arbeit wurde die Frage aufgegriffen, ob sich bei Albinoratten durch Futteraufnahme oder Hunger typische Veränderungen der Amylasekonzentration im Blut auslösen lassen. Auch der Einfluß von Prednisolon-Natriumsuccinat und ACTH wurde geprüft.

Material und Methode

50 Albinoratten des Stammes Sprague Dawley wurden verwendet. Neun Tiere wurden, jeweils in Dreiergruppen, in einem Käfig gehalten. Die Entnahme von Schwanzvenenblut erfolgte an 6 aufeinanderfolgenden Tagen zu gleichen Tageszeiten. Der Gruppe 1 boten wir Futter in der Zeit von 6—18 Uhr, der Gruppe 2 von 18—6 Uhr im Überschuß an, während die letzte Gruppe ständig Futter im Überschuß hatte. Am dritten Versuchstag wurde das Fütterungsschema der Gruppen 1 und 2 gewechselt. — Ein Kontrollversuch wurde an 17 Tieren durchgeführt. — Zweimal zwei Tieren mit Fütterung während der Nacht bzw. Dauerfütterung entnahmen wir stündlich bzw. zweistündlich innerhalb 24 Std Blut zur Fermentbestimmung. Der Einfluß des Nahrungsentzuges wurde an 11 Ratten geprüft, wobei die Versuchstiere für 72 Std keine Nahrung erhielten und der Blutamylasespiegel um 8 und 17 Uhr bestimmt wurde. Bei allen Versuchen stand Trinkwasser in ausreichender Menge zur Verfügung. Der Einfluß von ACTH sowie Prednisolon-Natriumsuccinat wurde an 6 Tieren und 3 Kontrollen nachgeprüft. An 2 aufeinanderfolgenden Tagen injizierten wir 10 mg Prednisolon-Natriumsuccinat bzw. 12,5 mg ACTH intraperitoneal. Die Kontrollen erhielten die gleiche Menge physiologischer Kochsalzlösung.

Bestimmung der Blutamylase

Nach geringem Kupieren des Schwanzes wurde zweimal 0,025 ml Blut entnommen, in 0,5 ml 4prozentiger Natriumcitratlösung aufgeschwemmt und nach Zugabe von 2,0 ml einer 0,5prozentigen Stärkelösung 60 min im Wasserbad bei

37° C inkubiert, die Stärkespaltung mit 1,0 ml 20prozentiger Sulfosalizylsäure unterbrochen und das ausgefällte Eiweiß bei 1800 U/min abzentrifugiert. 0,15 ml des Überstandes brachten wir in 10,0 ml einer frischen schwefelsauren Jodlösung. Die entstandene Blaufärbung — hervorgerufen durch den nicht abgebauten Stärkerest — wurde in einem lichtelektrischen Colorimeter bei 560 mμ gemessen. An einer zusammengesetzten Substraktionsskala konnte der Stärkeabbau in Milligramm des Meßansatzes direkt abgelesen werden. Das Meßergebnis (für 0,15 ml des Fermentansatzes) mußte mit 94 multipliziert werden, um die stärkespaltende Aktivität von 100 ml Blut (g-%) für 60 min/37° zu errechnen.

Stärkelösung. 2,5 g Amylum solubile wurden in 50 ml 1prozentiger NaCl-Lösung aufgeschwemmt, in 450 ml kochende 1prozentige NaCl-Lösung gegeben und weiter 5 min über kleiner Flamme erhitzt.

Jodlösung. 450 ml Aqua dest., 45 ml 20prozentige Schwefelsäure und 5 ml n/10 Jodlösung mischen. Haltbarkeit 2 Tage.

Ergebnisse

Bei zweistündlicher Blutentnahme (zwei Versuche) und ständigem Futterangebot trat im Verlauf des Nachmittages bis 20 Uhr eine leichte Aktivitätszunahme der Amylase ein, die um 24 Uhr auf ein Minimum abfiel und dann fast linear bis zu den Höchstwerten um 6 Uhr morgens anstieg. Tiere, denen um 6 Uhr das Restfutter entzogen wurde, zeigten bei stündlicher Blutentnahme geringere Schwankungen um den Mittelwert. Die erneute Futtergabe um 20 Uhr führte zu einem raschen Anstieg der Blutfermentkonzentration um 6 g-% (25% des Mittelwerts) und zu einem Abfall während der nächsten 5 Std auf den Minimalwert des Tagesprofils. Es folgte ein erneuter Anstieg zu dem Höchstwert um 5 bzw. 6 Uhr morgens (28,5 g-% bzw. 25,1 g-%) (Abb. 1).

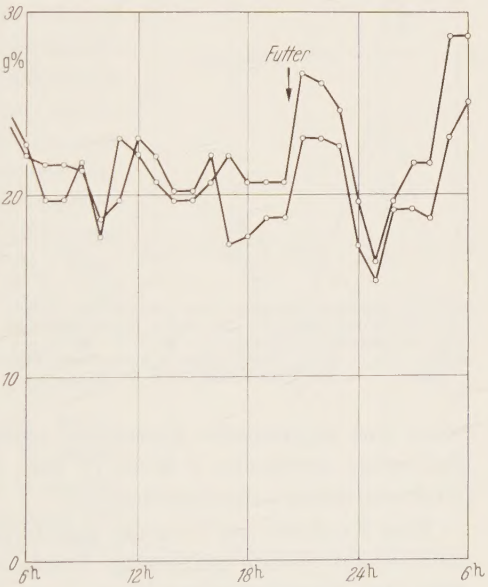

Abb. 1. Tagesschwankungen der Blutamylasekonzentration (Futtergabe um 20 Uhr)

Diese Versuche zeigen, daß typische, durch Futteraufnahme bedingte Schwankungen zu vermuten sind. Auch bei täglich dreimaliger Blutentnahme ließ sich an einem Kollektiv von 9 bzw. 17 Tieren ein gleichartiges Verhalten nachweisen. Bei ständigem Futterangebot fanden sich Blutamylaseschwankungen, die bis zu 30% vom Tagesmittelwert betrugen.

Die Fermentkonzentration war morgens höher als am Abend. Ein gleicher Rhythmus lag bei abendlicher Fütterung und Nahrungsentzug während des Tages vor. Im Gegensatz hierzu hatten am Tage gefütterte Tiere eine konstant größere stärkespaltende Aktivität des Blutes in den Abendstunden und ein Minimum am späten Vormittag (11 Uhr). Der Wechsel der Futtergabe (Tag- auf Nachtfütterung) brachte eine sofortige Umstellung der Blutamylasekonzentration mit den Höchstwerten am Morgen. Wurde die abendliche Futtergabe in der Versuchsreihe auf Tagfütterung umgesetzt, so waren die Schwankungen nicht so ausgeprägt (Abb. 2). Die Varianzanalyse zeigte, daß für die Kontrollen (ständige Futtergabe) keine beweisbaren Unterschiede der Blutamylaseaktivität während des Tages bestanden — errechneter F-Wert 1,4 < Tabellenwert für 5% Überschreitungswahrscheinlichkeit (Weber). Hingegen waren die Tagesschwankungen der Blutamylaseaktivität mit über 95% wahrscheinlich, wenn eine rhythmische Futtergabe erfolgte (Tagfütterung oder Nachtfütterung; errechneter F-Wert 3,2 bzw. 4,3 $\geqq$ 3,2 Tabellenwert für 5% Überschreitungswahrscheinlichkeit).

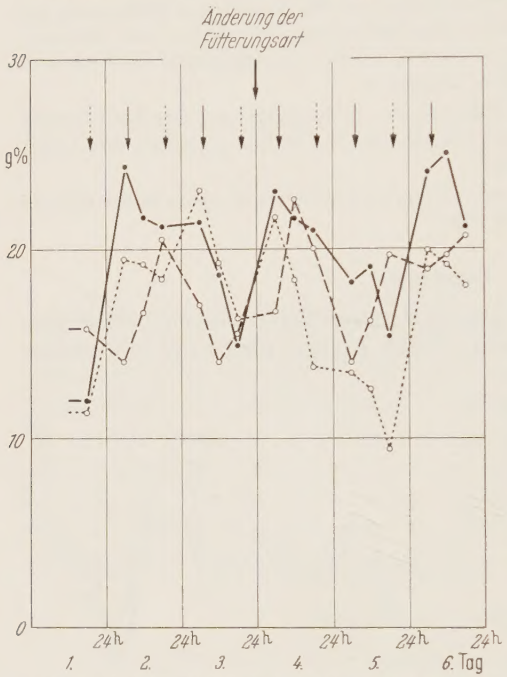

Abb. 2. Mittelwertskurven von jeweils drei Ratten mit Fütterung während des Tages, der Nacht und mit ständigem Futterangebot. ●———● Dauerfutter, ○------○ Nachtfutter, ○———○ Tagfutter, —→ Nachtfütterung, ⟶ Tagfütterung

Eine Kontrolle des Versuchs mit rhythmischer Futtergabe bei größerer Tierzahl brachte gleichartige Ergebnisse. Die durch Futtergabe während des Tages oder der Nacht ausgelösten Abweichungen gehörten nicht mehr dem errechneten Zufallsbereich an (F-Wert für die Tag- oder Nachtfütterung 7,1 bzw. 8,6 >Tabellenwert für 1% Überschreitungswahrscheinlichkeit). Mit dem t-Test ließ sich zeigen, daß der Blutfermentspiegel bei Tagfütterung um 17 Uhr im Mittel größer war als um 7 und um 11 Uhr (Tabelle). Futtergabe nur während der Nacht bewirkte eine Erniedrigung des Blutamylasespiegels um 17 Uhr gegenüber 7 und 11 Uhr (Tabelle). Bei den Kontrollen entsprachen die Schwankungen dem stati-

stischen Zufallsbereich (errechneter F-Wert 0,4 > Tabellenwert für 5% Überschreitungswahrscheinlichkeit). Verglich man die durchschnittliche

Tabelle. *Mittelwertsdifferenzen der Amylasekonzentration des Blutes zu verschiedenen Tageszeiten bei Ratten, die nur am Tage oder nur während der Nacht Futter erhielten*

Tagfütterung: 11 Tiere.
Blutentnahmen: 7, 11, 17 Uhr.

	7 Uhr	11 Uhr	17 Uhr
7 Uhr	...	+0,1 (3,3)	+4,1 (3,3)
11 Uhr	∅	...	+4,2 (3,3)
17 Uhr	++	++	...

Nachtfütterung: 11 Tiere.
Blutentnahmen: 7, 11, 17 Uhr.

	7 Uhr	11 Uhr	17 Uhr
7 Uhr	...	+1,5 (3,8)	+6,0 (3,8)
11 Uhr	∅	...	+4,5 (3,8)
17 Uhr	++	++	...

(..) Statistisch errechnete Grenzdifferenz für 99% Sicherheit zwischen den Gruppen. ∅ kein Unterschied; ++ Unterschied mit 99% Sicherheit.

Blutamylasekonzentration während der verschiedenen Tageszeiten bei unterschiedlicher Fütterung, so bestanden Differenzen mit über 99% Wahrscheinlichkeit (errechneter F-Wert 6,8 bzw. 7,0 > Tabellenwert für 1% Überschreitungswahrscheinlichkeit). Die nach dem t-Test bewiesenen Unterschiede bestanden um 7 Uhr in einer höheren Amylasekonzentration der während der Nacht gefütterten Tiere. Um 17 Uhr fanden wir eine höhere Fermentkonzentration bei Fütterung während des Tages gegenüber den Kontrollen und Tieren mit Fütterung während der Nacht (über 99% Wahrscheinlichkeit). Die Kontrollen glichen hinsichtlich ihrer Blutamylaseaktivität am Morgen den Tieren mit Tagfütterung und am Abend den Tieren mit Nachtfütterung.

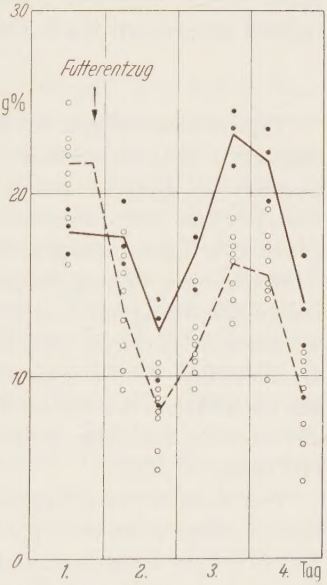

Abb. 3. Blutamylasekonzentration bei Futterentzug. ●——● Kontrolltiere, ○------○ Versuchstiere

Neben der Nahrungsaufnahme war durch den Futterentzug eine Beeinflussung des Blutamylasegehalts zu erzielen (Abb. 3). 8 Versuchstiere hatten gegenüber 3 Kontrollen eine erniedrigte mittlere Amylaseaktivität. Auffallend waren die gleichartigen Schwankungen beider Gruppen. Die Varianzanalyse ergab einen F-Wert von 49,6 > 2,6 Tabellenwert für 1% Überschreitungswahrscheinlichkeit. Der Abfall der Blutamylase war nach

24 Std am größten. Ein Vergleich der Werte erbrachte, daß die Gruppe der hungernden Ratten im Mittel eine gesicherte Erniedrigung der Blutamylasekonzentration gegenüber den Kontrollen hatte; damit ist eine Fehlbeurteilung anderer Einflüsse als des Nahrungsentzuges auszuschließen.

Die Untersuchungen mit Prednisolon-Natriumsuccinat und ACTH wurden als Ergänzung vorgenommen. Andere Autoren haben bereits größere Untersuchungsreihen publiziert (Gülzow, Trettin u. Diwok). In unserem Material war an der Amylasekonzentration ein geringer Unterschied für die Gruppenmittelwerte (neun Tiere) nachzuweisen. Eine statistische Auswertung erbrachte jedoch keine beweisbaren Differenzen, wenn man die Werte ohne Berücksichtigung der Tagescshwankungen verglich. Unter ACTH traten am 2. Injektionstag niedrigere Amylaseaktivitäten im Blut auf, die mit 95% Wahrscheinlichkeit von den Ergebnissen zu Beginn der Beobachtung abwichen. Signifikant unterschied sich das Mittel der Vormittagswerte von der Blutamylasekonzentration am Nachmittag sowohl bei ACTH- als auch bei Prednisolon-Natriumsuccinatgabe. ACTH und Prednisolon-Natriumsuccinat verstärkten somit die tagesrhythmischen Schwankungen.

Diskussion

Tagesschwankungen der Blutamylase blieben bisher bei der Pankreasdiagnostik unberücksichtigt. Heinkel, Dietz und Wustrow fanden bei kurzzeitigen Blutentnahmen rasche, ausgeprägte Änderungen der Amylaseaktivität. Bei mehrstündiger Kontrolle des Blutamylasespiegels ergeben sich Schwankungen, die eine diagnostische Auswertung geringerer Abweichungen unmöglich machen sollen (Haemmerli). Auch die Amylaseausscheidung mit dem Urin ist durch noch unbekannte Faktoren sehr wechselnd (Heinkel). Bei Untersuchungen über 14 Tage schieden mehr als die Hälfte der Patienten während des Tages größere Diastasemengen aus als während der Nacht. Die Schwankungen betrugen bei statistischer Berechnung bis 13 g Stärkeabbau pro Tag (100% vom Mittelwert) (Heinkel u. Lai).

Deutliche Schwankungen der Konzentration von Verdauungsfermenten im Blut konnten von Merten aufgezeigt und von Heinkel u. Breining für Uropepsin und Urokathepsin bestätigt werden. Auch diese Fermente wurden während des Tages in größerer Menge im Urin ausgeschieden als während der Nacht. Als Ursache der physiologischen Schwankungen wurde ein Einfluß der Nahrungsaufnahme diskutiert. Nach Henning u. Bach sollen aber Verdauungsfermente nicht aus dem Darmlumen in das Blut gelangen.

Die vorliegenden Ergebnisse sollten klären, ob bestimmte Faktoren für die Änderung des Blutspiegels exkretorischer Verdauungsfermente verantwortlich sind. Wir konnten jetzt durch Mittelwertsvergleiche bele-

gen, daß die Nahrungsaufnahme *einen* Faktor darstellt. Ob die Zusammensetzung der Nahrung selbst eine Bedeutung hat, wurde noch nicht geprüft. Bei der Auswertung tierexperimenteller Befunde müssen die vorgelegten Ergebnisse beachtet werden. Die physiologisch-rhythmische Aktivität der Albinoratte (Farris u. Griffith) ist für eine periodische Futteraufnahme und damit wahrscheinlich für typische Tagesschwankungen der Blutamylasekonzentration auch bei überschießendem Futterangebot verantwortlich zu machen. Wenn auch die Differenzen der Blutamylaseaktivität bei Kontrolltieren nicht statistisch zu sichern waren, könnten in Versuchen, die mit einer Einschränkung der Futteraufnahme einhergehen (Appetitmangel), Abweichungen des Blutfermentspiegels auftreten, die allein durch die gestörte Nahrungsaufnahme bedingt sind. Gerade bei kurzzeitigen Versuchen (über Stunden) sind Fehldeutungen möglich. Man muß für die Auswertung fermentchemischer Blutuntersuchungen bei Ratten fordern, daß die Blutentnahme zu gleicher Zeit durchgeführt wird und daß genügend große Kontrollreihen zur statistischen Berechnung der Ergebnisse eingesetzt werden. Der biologische Schwankungsbereich für die Blutamylaseaktivität bei Ratten beträgt nach Heinkel 3—19,7 g-% (für 30 min/37°).

Die physiologischen Grundlagen für den Übertritt von Verdauungsfermenten und damit für das Zustandekommen der aufgezeigten Schwankungen sind noch ungeklärt. Berücksichtigt man, daß bei extremen Vagusreizen eine provozierte Fermententgleisung eintritt (Heinkel), so könnten Störungen des vegetativen Nervensystems einen Einfluß ausüben. Diese Annahme ist berechtigt, da die Fermentbildung im Pankreasgewebe und der Fermentübertritt in das Blut mit durch den Vagusreiz gesteuert werden (Heinkel u. Rubin, Rubin). Für die Uropepsin- und Urokathepsinausscheidung ist eine Steuerung durch die Nebenniere gesichert (Merten, Merten u. Spiegelhoff, Westphal, Lüderitz u. Keiderling, Thomann u. Tilling). Gülzow, Trettin u. Diwok zeigten, daß bei adrenalektomierten Ratten auch die Amylase- und Lipasekonzentration im Pankreasgewebe stark absinkt. Cortisol kompensierte die Störung der Enzymproduktion. Im Blut war ein paralleles Verhalten nur in den ersten 20—36 Std aufzufinden. Ein Serumamylasesturz konnte gleichfalls durch Cortisol verhindert werden. Die mögliche direkte oder indirekte Wirkung der Corticoide auf den Blutamylasegehalt wurde durch unsere Versuche mit einer Verstärkung der tagesrhythmischen Schwankungen belegt.

Mit dem Nachweis ausgeprägter Tagesschwankungen wird die diagnostische Bedeutung einer Einzeluntersuchung eingeschränkt. Ein Fortschritt ist zu erwarten, wenn man die physiologischen Schwankungen erfaßt und die Variabilität der Blutwerte in Serienbestimmungen feststellt (Heinkel).

Zusammenfassung

1. Futteraufnahme beeinflußt den Amylasegehalt des Blutes bei Albinoratten.

2. Ein Nichtbeachten der tagesrhythmischen Aktivität kann bei kurzzeitigen Versuchen mit Blutfermentuntersuchungen zu Fehldeutungen führen.

3. ACTH und Prednisolon-Natriumsuccinat verstärken die physiologischen Schwankungen der Blutamylase.

Literatur

Breining, H., u. K. Heinkel: Dtsch. Z. Verdau.- u. Stoffwechselkr. **22**, 9—14 (1962).
Dietz, H.: Inaugural-Dissertation Würzburg 1952.
Farris, E. J., and J. Q. Griffith: The Rat in Laboratory Investigation. Philadelphia: Lippincott 1949.
Gülzow, M., H. J. Trettin u. K. Diwok: Z. ges. exp. Med. **134**, 95—108 (1960).
Haemmerli, U. P.: Internat. Sympos. Pankreasprobleme. Loeven 1960.
Heinkel, K.: Z. Vitamin-, Hormon- u. Fermentforsch. **10**, 161—211 (1959).
— Ärztl. Lab. **4**, 357—368 (1958).
— Bibl. gastroent. (Basel) **4**, 120—133 (1961).
— Internist **2**, 362—366 (1961).
— u. W. Lai: Ärztl. Lab. **2**, 82—88 u. 121—130 (1956).
— u. H. Breining: Gastroenterologia (Basel) **91**, 285 (1959).
— u. H. Rubin: Z. ges. exp. Med. **136**, 571—581 (1963).
Henning, N., u. E. Bach: Dtsch. Arch. klin. Med. **168**, 374 (1930).
Merten, R.: Act. med. scand. **307**, 192 (1955).
— Z. ges. exp. Med. **123**, 332 (1954).
— u. W. Spiegelhoff: Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 59. Kongr., S. 39. Wiesbaden 1953.
Rubin, H.: Inaugural-Dissertation Erlangen 1962.
Thomann, H., u. W. Tilling: Z. ges. inn. Med. **8**, 847—850 (1953).
Weber, E.: Grundriß der biologischen Statistik, 2. Aufl. Jena: Fischer 1956.
Westphal, O., O. Lüderitz u. W. Keiderling: Z. Naturforsch. **6b**, 309 (1951).
Wustrow, J.: Inaugural-Dissertation Erlangen 1953.

Priv.-Doz. Dr. K. Heinkel, 852 Erlangen, Krankenhausstraße 12, Medizinische Universitätsklinik

Druck von J. P. Peter, Gebr. Holstein, Rothenburg o. d. Tbr.

Sonderdruck aus
STRAHLENTHERAPIE Band 121, Heft 1 (1963)
VERLAG URBAN & SCHWARZENBERG / MÜNCHEN UND BERLIN
Alle Rechte, auch die des Nachdrucks, der photomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung, vorbehalten

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. *N. Henning*)

Blutamylase- und -lipasegehalt bei Röntgenbestrahlung der Pankreasgegend

(Tierexperimentelle Untersuchungen)

Von

Klaus Heinkel und **Bernharde Bergenthal**

Mit 4 Abbildungen

In der vorliegenden Arbeit wurde die Frage geprüft, ob durch Röntgenbestrahlung eine Pankreatitis mit typischer Fermententgleisung ausgelöst werden kann.

Material und Methoden

22 Albinoratten (Sprague Dawley) wurden in Äthernarkose röntgenbestrahlt und die Blutamylase- und -lipaseaktivität gemessen, die Kontrollen nur mit Äthernarkose belastet. Bei 18 Tieren bestimmten wir nach Tötung durch hochdosierte Äthernarkose den Fermentgehalt der Bauchspeicheldrüse. 15 Tiere wurden unter den Bedingungen der Halbtiefentherapie (120 kV, 20 mA, Fokus-Haut-Abstand 28 cm, Gesamtfilterung 3 mm Al) bestrahlt. Ein 3 cm großes, rundes Feld wurde mit einem Glastubus ausgeblendet. Die verabfolgten Oberflächendosen sind aus Tabelle 1 ersichtlich. Im Nahbestrahlungsverfahren nach Chaoul wurde eine Dosisleistung von 2550 R/min bei 60 kV, 6 mA, Fokus-Haut-Abstand von 1,5 cm, unter Anwendung einer Schräganode errechnet. Zur Tiefe des Pankreas mußte ein steiler Dosisabfall angenommen werden (Abb. 1).

Blutfermentbestimmung: Aus dem Schwanzvenenblut wurde die Amylaseaktivität kolorimetrisch durch Nachweis der abgebauten Stärkemenge, die Lipaseaktivität titrimetrisch nach *Henning* und *Heinkel* [1] mit Tributyrin als Substrat gemessen. Die Methode ist an anderer Stelle mitgeteilt (*Heinkel* u. *Bergenthal* [2]).

In der Gewebeaufschwemmung (für das Pankreas 10 mg/1,0 ml, für die Leber 10 mg/0,025 ml) wurde bei Trasylolzusatz* die Fermentkonzentration ermittelt.

Ergebnisse

Bei 4 Tieren mit 1 Kontrolle führten 1000 R zu einem Abfall der Blutamylasekonzentration mit einem Minimum nach 5 Tagen, wobei nur bei 1 Tier die Grenzen des Normalbereiches unterschritten wurden. Die erneute Gabe von

* Kallikrein- und Trypsininhibitor der Fa. Bayer, Leverkusen.

Tabelle 1. Versuchsanordnung zur Kontrolle der Amylase- und Lipasekonzentration in Blut und Gewebe nach Röntgenbestrahlung der Pankreasgegend bei Ratten.

Versuchstiere (Anzahl)	Kontrollen (Anzahl)	Beobachtungsdauer	Bestrahlungsmethode	Gesamtdosis	Einzeldosen (Oberfläche)
3	1	17 Tage	Halbtiefentherapie	4 000 R	1000 R 3000 R
3	2	54 Tage	Halbtiefentherapie	6 000 R	4mal 500 R 4mal 1000 R
3	1	42 Tage	Halbtiefentherapie	4 000 R	2000 R 2mal 1000 R
2	1	4 Tage	Halbtiefentherapie	3 000 R	3000 R
2	1	9 Tage	Nahbestrahlung	15 300 R	3mal 5100 R
3	2	20 Tage	Nahbestrahlung	20 400 R	4mal 5100 R
2	1	10 Tage	Nahbestrahlung	30 600 R	2mal 5100 R 2mal 10 200 R
4	—	4 Tage	Halbtiefentherapie	2 000 R	2mal 1000 R

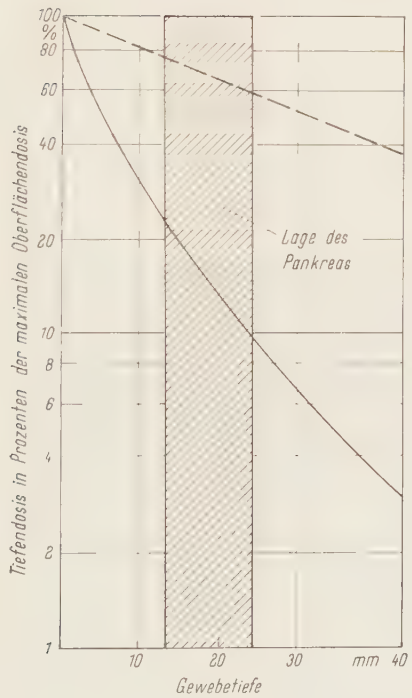

Abb. 1

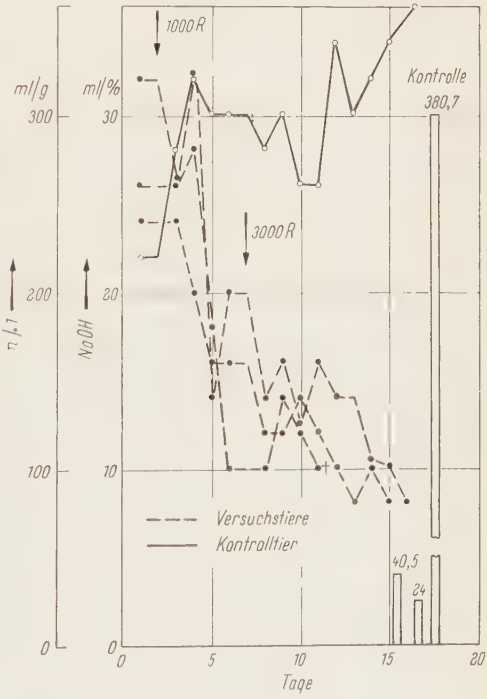

Abb. 2

Abb. 1. Tiefendosiskurven unter den verschiedenen Bestrahlungsbedingungen zur Ermittlung der Herddosis am Pankreas aus der Oberflächendosis (nach *Chaoul* und *Wachsmann* [10] und *Wachsmann* und *Dimotsis* [11]). (Halbtiefentherapie: 120 kV, Filter 3 mm Al, Feldgröße 10 mm ⌀, FHA 30 cm. Nahbestrahlung nach *Chaoul:* Schräganode, 60 kV, Tubus 1, FHA 15 mm.) — Abb. 2. Lipasekonzentration im Blut und Pankreasgewebe nach Röntgenbestrahlung der Pankreasgegend (unter den Bedingungen der Halbtiefentherapie = 120 kV, Filter 3 mm Al, Feldgröße 30 mm ⌀, FHA 30 cm).

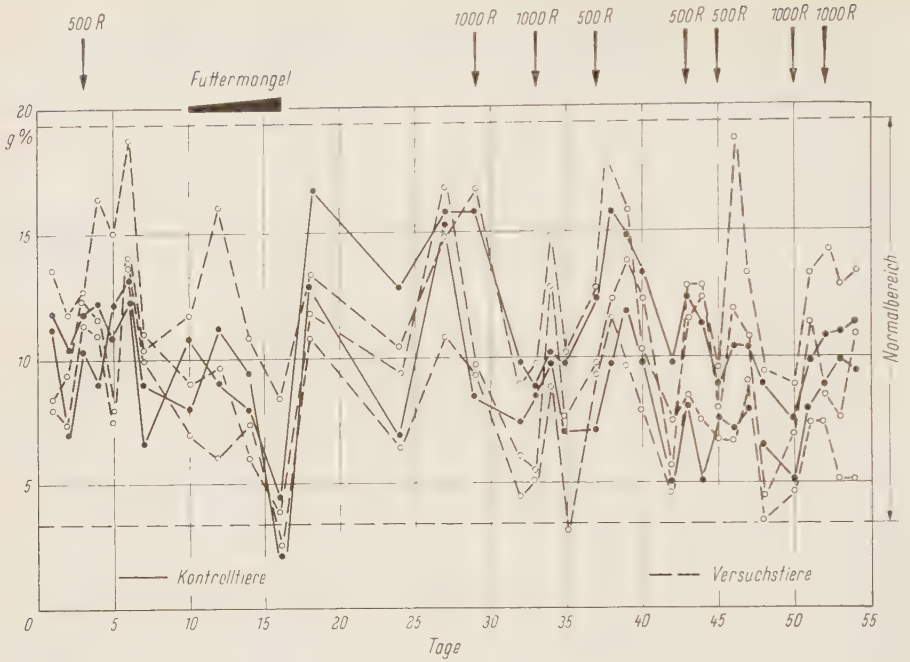

Abb. 3. Blutamylasespiegel bei wiederholter Röntgenbestrahlung der Pankreasgegend (unter den Bedingungen der Halbtiefentherapie, s. Abb. 2).

3000 R verursachte bei allen Tieren eine langsam einsetzende Fermentaktivitätserhöhung mit einem Maximum nach 2 Tagen. Exzessiv hohe Werte wurden nicht beobachtet. Es folgte ein Abfall der Fermentaktivitäten und bei 1 Tier der Exitus bei stark erniedrigtem Blutamylasespiegel. Die überlebenden Tiere ließen dann einen Wiederanstieg der Blutamylaseaktivität zu Normalwerten erkennen. Im Pankreasgewebe wurde eine Fermentaktivität von 21,6 g/g und 4,0 g/g bei einem Kontrollwert von 937 g/g gefunden. Makroskopisch erschien das Drüsengewebe im Gegensatz zur Kontrolle bis auf geringe Reste rarifiziert, die Leber war makroskopisch unauffällig. Abbildung 2 gibt die Veränderungen der Blutlipase mit einer Aktivitätsabnahme auf 32% des Ausgangswertes nach der zweiten Bestrahlung wieder. Der atoxylresistente Anteil verhielt sich gleichartig. Im Pankreasgewebe war die fettspaltende Aktivität bei 2 der bestrahlten Tiere auf 10% bzw. 6% des Kontrollwertes erniedrigt.

5 Versuchstiere mit 2 Kontrollen wurden über 54 Tage beobachtet. Ausgeprägte Schwankungen der Blutamylase im Normalbereich entsprachen den Kontrollen (Abb. 3). Wie bei der ersten Versuchsreihe war die Amylasekonzentration im Pankreasgewebe bei den bestrahlten Tieren erniedrigt (242 g/g, 151 g/g, 151 g/g). Diese Abnahme ist nach der Varianzanalyse mit 95% wahrscheinlich (errechneter F-Wert $29 > 10{,}1$, Tabellenwert $F_{0,05}$ für 1 und 3 Freiheitsgrade [*Weber*, 3]). Die Blutlipase zeigte im Gegensatz zur ersten Serie keine typischen Veränderungen. Eine einmal beobachtete Erniedrigung ante mortem war nicht für diese Versuchsreihe repräsentativ.

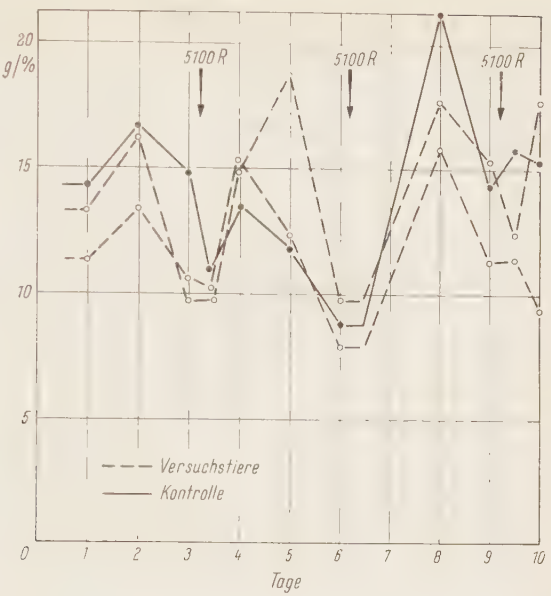

Abb. 4. Einfluß hoher Röntgendosen auf den Blutamylasespiegel (unter den Bedingungen der Nahbestrahlung nach *Chaoul* = Schräganode, 60 kV, Tubus I, FHA 15 mm).

Hochdosierte Röntgenbestrahlungen (2000 R bzw. 1000 R als Oberflächeneinzeldosis) verursachten gleichfalls keine typischen Reaktionen. Auch nach vorhergehender Erniedrigung der Blutwerte kann eine Normalisierung bei Weiterführung der Röntgenbestrahlung auftreten. Bemerkenswert war, daß ein Versuchstier eine Gewebeamylasekonzentration hatte, die den Kontrollen entsprach. Der Amylaseschwund des Gewebes war bei diesem Bestrahlungsmodus nicht gesetzmäßig zu erzielen.

3000 R als Einzeldosis verursachten innerhalb 2 Stunden einen geringen Blutamylaseanstieg, für dessen Ursache die Äthernarkose nicht ausgeschlossen werden konnte. Im Pankreasgewebe waren die Fermentaktivitäten zu dieser Zeit höher als bei der Kontrolle. Der von *Heinkel* [4] ermittelte Normalbereich wurde aber nicht überschritten.

Sehr hohe Strahlendosen, verabreicht im Nahbestrahlungsverfahren nach Chaoul (3mal 5100 R als Oberflächendosis), waren hinsichtlich des Blutamylasegehaltes unwirksam (Abb. 4). Diese Tiere behielten auch eine normale Gewebefermentaktivität hinsichtlich Amylase und Lipase.

Auch die Erhöhung der Gesamtdosis auf 20400 R (Oberflächendosis) mit 4 Einzelbestrahlungen in 5tägigen Abständen verursachte nur Schwankungen, die den Kontrollen entsprachen. Die stärkespaltende Aktivität des Pankreasgewebes war bei den bestrahlten Versuchstieren höher als bei den Kontrollen, überschritt jedoch nicht den Normalbereich.

Eine Steigerung der Gesamtoberflächendosis auf 30600 R (2 Versuchstiere und 1 Kontrolle) mit Einzeldosen von 2mal 5100 R und 2mal 10200 R verursachte weder den Tod der Versuchstiere noch eine Änderung des Blutamylasegehaltes oder der Lipaseaktivität.

Ob die Strahlensensibilität des Pankreas vom Funktionszustand der Drüse abhängig ist, wurde durch Röntgenbestrahlung nach Betacholinreiz untersucht

(Halbtiefentherapie). 0,5 mg Betacholinlösung/100 g Körpergewicht führte bei 4 Tieren zu einem Fermentanstieg zwischen 13,3 g% und 37,4 g% innerhalb 1 Stunde und entsprach den Ergebnissen von *Heinkel* [4]. Die Plasmalipase zeigte nur geringe Abweichungen vom Ausgangswert. Wurden die Versuchstiere 75 min nach dem Vagusreiz bestrahlt, so war im Gegensatz zur Kontrolle ein weiterer Anstieg der Blutamylaseaktivität aufzufinden. Zwei Tiere verendeten während der Bestrahlung; als Todesursache ist eine Ätherüberdosierung unwahrscheinlich. Die Gewebeamylasekonzentration war bei einem dieser Tiere mit 110 g/g deutlich, bei der zweiten Ratte mit auffallend starker Betacholinreaktion nur mäßig erniedrigt (420 g/g). Wurde vor der Betacholininjektion röntgenbestrahlt, so kam es gleichfalls zur typischen Reaktion des Blutamylasespiegels mit der provozierten Fermententgleisung.

Diskussion

Die Ergebnisse zeigen, daß Röntgenbestrahlungen der Pankreasgegend keine für Pankreatitis typischen Änderungen des Blutamylase- und -lipasegehaltes verursachen. Auch hohe Oberflächendosen wurden bei kleinflächiger Ausblendung ohne Sofortschaden vertragen. Kleinere, wiederholt applizierte Dosen führen zu einer Drüsenatrophie mit Fermentschwund. Die Blutlipaseaktivität ist nach kleinen Einzeldosen deutlich vermindert. Hochdosiert haben Einzelbestrahlungen einen geringeren Effekt. Ob eine Spätreaktion nach hoher Einzelröntgendosis in Form der atrophischen Pankreasveränderung entsteht, wurde nicht geprüft. Eine bei Pankreasbestrahlung befürchtete Fermententgleisung der Amylase und Lipase war im Tierexperiment somit nicht zu beweisen. Der Kallikrein- und Trypsinübertritt sind damit noch nicht ausgeschlossen, jedoch unwahrscheinlich.

Die morphologische Schädigung der Drüse nach Röntgenbestrahlung ist mehrfach untersucht [5, 6, 7, 8]. Mitteilungen über die Veränderungen des Blutamylase- und -lipasespiegels sind uns nicht bekannt. Wenn auch der Mechanismus des Übertrittes von Verdauungsfermenten in das Blut noch nicht geklärt ist, so ist doch die vorliegende Untersuchungsreihe für klinische Beobachtungen bei Röntgenbestrahlungen bedeutungsvoll. Permeabilitätssteigerung sowie ein Permeabilitätsstop können nach Untersuchungen bei der Äthioninpankreatitis der Ratte zum Zelltod führen (*Henning* u. *Heinkel* [9]). Diese Faktoren sind neben dem direkten Zelluntergang nach Röntgenbestrahlung zu beachten. Inwieweit die Bestrahlung während der Pankreassekretionsphase eine akute Lebensgefährdung bedingt, ist noch nicht geklärt.

Zusammenfassung

Röntgenbestrahlungen der Pankreasgegend verursachen keine für Pankreatitis typische Fermententgleisung. Wiederholt applizierte kleinere Einzeldosen bewirken eine Verminderung der Serumlipaseaktivität. Die Sekretionsphase hatte auf die Bestrahlungsfolgen hinsichtlich der Blutfermente keinen Einfluß.

Summary

X-ray irradiations of the pancreatic area do not cause enzyme disturbances typical of pancreatitis. Repeatedly applied smaller single doses cause a decrease of the activity of serum lipase. As far as the blood enzymes are concerned the secretion phases had no influence on the irradiation results.

Résumé

L'irradiation du pancreas ne détermine pas de changements dans les déviations fermentaires typiques de la pancréatite. L'application répétée de petites doses fractionnées détermine une diminution de l'activité-lipase du sérum. La phase de secretion n'a pas d'influence sur les résultats de l'irradiation par rapport aux ferments sériques.

Schrifttum

1. *Heinkel, K.:* in *N. Henning:* Klinische Laboratoriumsdiagnostik, S. 434. München u. Berlin 1959. — 2. *Heinkel, K.,* u. *B. Bergenthal:* Untersuchungen über die Beeinflußbarkeit des Blutamylasespiegels (im Druck). — 3. *Weber, E.:* Grundriß der biologischen Statistik, 2. Aufl. Jena 1956. — 4. *Heinkel, K.:* Z. Vitamin-, Hormon- u. Fermentforsch. 10 (1959): 161. — 5. *Pipan, N.:* Strahlentherapie 115 (1961): 105. — 6. *Bloom, W.,* and *M. A. Bloom:* Radiat. Biol. 2 (1954): 1091. — 7. *Hug, O.:* Strahlenbiologie, Strahlentherapie, Nuklearmedizin und Krebsforschung. Stuttgart 1959. — 8. *Hirsch, C. Ch.:* Wilhelm Roux' Arch. Entwickl.-Mech. Org. 123 (1931): 729. — 9. *Henning, N.,* u. *K. Heinkel:* Z. ges. exp. Med. 120 (1953): 221. — 10. *Chaoul, H.,* u. *F. Wachsmann:* Die Nahbestrahlung. Stuttgart 1953. — 11. *Wachsmann, F.,* u. *A. Dimotsis:* Kurven und Tabellen für die Strahlentherapie. Stuttgart 1957.

Herrn Privatdozent Dr. *H. L. Keller* danken wir für kritische Durchsicht der Arbeit hinsichtlich strahlentherapeutischer Fragen und Probleme.

Lebenslauf

Am 30. Oktober 1936 wurde ich, Bernharde Bergenthal, als fünftes Kind des Studienrates Dr. Ferdinand Bergenthal und dessen Ehefrau Anneliese Bergenthal, geborene von Lampe, in Bad Ziegenhals in Oberschlesien geboren. Vier Jahre besuchte ich die Volksschule in Bad Ziegenhals und Taubenbach/Niederbayern. Seit 1. 7. 1947 wohnen wir in Burghausen in Oberbayern. Dort trat ich am 1. 9. 1947 in die erste Klasse des Humanistischen Gymnasiums ein und legte am 19. 7. 1956 die Reifeprüfung ab. Das Medizinstudium begann ich im Wintersemester 1956/57 in Freiburg/Breisgau. Nach dem Physikum setzte ich mein Studium an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg fort und legte dort am 28. 2. 1963 die ärztliche Prüfung ab.

Es ist mir eine angenehme Pflicht; Herrn Professor Dr. N. Henning dafür zu danken, daß ich in einem wissenschaftlichen Laboratorium an der Medizinischen Klinik der Univ. Erlangen-Nürnberg arbeiten konnte.

Unter Anleitung und Aufsicht von Herrn Priv. Doz. Dr. K. Heinkel führte ich dort die Tierexperimente zu der vorliegenden Dissertation aus. Ich habe ihm für die Unterstützung bei der Arbeit, sowie für wertvolle Hinweise zur Zusammenstellung der Dissertation meinen besonderen Dank auszusprechen.